

A K75132 sz. OTKA pályázat szakmai zárójelentése

## **Ioncsatornák szelektivitásának és vezetőképességének számítógépes szimulációs vizsgálata**

Témavezető:

**Dr. Boda Dezső**

Egyetemi docens

**Pannon Egyetem**

Fizikai Kémia Tanszék

Veszprém

2009-2013

## 1. Bevezetés

A pályázat alapvető célja membránokon keresztül folyó szelektív anyagtranszport számítógépes szimulációs vizsgálata. Ezen belül elsősorban a biológiai membránokban elhelyezkedő ioncsatornákon keresztül folyó szelektív iontranszportra illetve szelektív ionadszorpcióra koncentráltunk, másodsorban pedig az anyagásványokban lejátszódó szelektív adszorpció, interkalációs jelenségekre. Vizsgálataink mélyebb célja a szelektivitási és vezetési tulajdonságok mögött álló molekuláris mechanizmusok feltérképezése és megértése volt.

Ezen célok eléréséhez a kutatócsoport hagyományainak megfelelően számos módszertani fejlesztést hajtottunk végre, ha olyan jelenségekbe ütköztünk, amiknek szimulációs vizsgálata meglévő eszközökkel nem vagy csak nehézkesen volt lehetséges. Eredményeinket tehát úgy csoportosítjuk, hogy először bemutatjuk a különböző konkrét rendszerek vizsgálatához szükséges módszertani fejlesztéseket (2. szakasz), majd bemutatjuk a különböző konkrét rendszerekre vonatkozó eredményeinket (3. szakasz).

Eredményeink bemutatása során kétféle hivatkozási listát alkalmazunk: a zárójelentés végén azokat a saját publikációkat soroltuk fel (fordított időrendben), amik a pályázat támogatásával készültek fordított időrendben [1–29], míg az esetleges egyéb referenciákra lábjegyzetben hivatkozunk.

## 2. Módszertani fejlesztések

### 2.1. Nagykanonikus Monte Carlo

Az egyik legfőbb vizsgálati módszerünk a Nagykanonikus Monte Carlo (GCMC) szimuláció volt. Habár ez már bevett módszertan volt ionos rendszerekre, főként úgy alkalmazták, hogy individuális ionok helyett semleges ioncsoportokat (pl. egy  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  párt) inzertáltak/töröltek a szimulációs cellában ezáltal elérve, hogy a rendszer mindig töltéssemleges volt. Egy rendszerben lokálisan (pl. egy szimulációs cellában) a töltés persze fluktuálhat, de ha azt akarjuk, hogy a rendszer átlagosan töltéssemleges maradjon, precízen meg kell határozni az individuális ionok többlet kémiai potenciáljait.

Erre fejlesztettük ki az Adaptív GCMC módszert [25], ami egy iteratív eljárás és ami-ben egy semlegesítő háttérrel alkalmazunk a nagy töltésfluktuációkból származó hibák kiküszöbölésére. Ezáltal egy robusztus eljáráshoz jutunk, amit rutinszerűen használunk GCMC szimulációink során. Jó hasznát vettük azon vizsgálataink során [17,21], ahol az elektrolitok aktivitási tényezőjének koncentrációfüggését értelmeztük egy új elmélet segítségével.

Az ioncsatornákra vonatkozó GCMC szimulációink olyan modellekre vonatkoztak, ahol a dielektromos állandó helyről-helyre változhat: más lehet pl. a fehérjén belül, a csatornában, illetve a tömbfázisban (3.2. szakasz). Az inhomogén dielektrikumban megjelenő dielektromos határfelületek kezelésére korábban kifejlesztettük a Induced Charge Computation (ICC)

módszert <sup>1</sup>, amivel a dielektromos határfelületeken megjelenő töltéseket tudtuk számolni. A módszernek azonban volt egy hiányossága: problémákba ütköztünk, amikor egy ionnak át kellett volna haladnia egy dielektromos határfelületen, pl. az ioncsatorna pórusa és a tömbfázis között. Ebben az esetben az energia divergál, mivel az iont egy merev gömbben elhelyezkedő ponttöltéssel modellezzük. A divergencia elkerülésére egy az ICC módszer keretein belül működő interpolációs eljárást javasoltunk [14], amit aztán az L-típusú kalciumcsatorna vizsgálatára alkalmaztunk [7].

Az ioncsatorna szelektív szűrőjében való szelektív ionmegkötődés („ion binding”) energetikai jellemzésére Gillespie javasolta a többlet kémiai potenciál tagokra bontását a sűrűségfüggő elmélet keretein belül <sup>2</sup>. Kifejlesztettük ennek az eljárásnak a Widom-féle tesztreszecske módszeren alapuló szimulációs változatát és kalciumcsatornák szelektivitásának vizsgálatára alkalmaztuk [7, 18].

## 2.2. Dinamikus Monte Carlo

A GCMC módszer önmagában azonban csak egyensúlyi szelektív megkötődés vizsgálatára alkalmas. Nem-egyensúlyi folyamatok (transzportfolyamatok) vizsgálatára eredeti formájában nem használható. Transzportot valamilyen közvetlen dinamikai szimulációval szokás szimulálni. Ezek általában a következők lehetnek: molekuláris dinamika (MD), Langevin (vagy Brown) Dinamika (LD), vagy Dinamikus Monte Carlo (DMC). Ez utóbbi különösen alkalmasnak bizonyult szelektivitási jelenségek vizsgálatára, mivel alkalmas a két versengő species által hordozott áram arányának meghatározására. Ezt Rutkai és Kristóf MD szimulációkkal való összevetés során megmutatták és részletesen elemezték a módszer használatával járó előnyöket és nehézségeket [24]. A módszert sikerrel alkalmaztuk szelektív iontranszport vizsgálatára kalciumcsatornában [23] és nátriumcsatornában [11], valamint csatolt transzport vizsgálatára egy szűk pórusban [3].

## 2.3. Lokális Egyensúlyi Monte Carlo

A GCMC módszert régóta használják arra, hogy két kontroll cellában fenntartsák a koncentrációkat<sup>3</sup>, ami a két cella között lejátszódó stacionárius diffúzió hajtóerejét biztosítja (Dual Control Volume (DCV) módszer). Ebben az esetben feltételezzük, hogy a két kontroll-cella önmagában lokális egyensúlyban van.

Innen csak egy lépés volt annak feltételezése, hogy a transzport-tartományon belül is egy-egy kis elemi cella önmagában lokális egyensúlyban van. Ez vezetett minket a Lokális Egyensúlyi Monte Carlo (LEMC) módszer kifejlesztéséhez [10], ahol minden elemi cellát egy kémiai potenciállal jellemzünk (ionok esetében elektrokémiai potenciállal) és minden cellára külön-külön GCMC szimulációkat végzünk. Természetesen a kis elemi cellában lévő ionok „érezik” a

<sup>1</sup>Boda et al. Phys. Rev. E, 69, 046702, 2004.

<sup>2</sup>Gillespie, Biophys. J. 94, 1169, 2008.

<sup>3</sup>Heffelfinger and van Swol, J. Chem. Phys., 100, 7548, 1994.

többi cellában lévő ion hatását, mint egy külső hatást. Ez az MC lépések (ion inzertálás/törlés) energiaváltozásában jelenik meg.

A szimuláció az  $\alpha$  típusú speciesre vonatkozó elektrokémiai potenciálprofil,  $\mu^\alpha(\mathbf{r})$ , és koncentrációprofil,  $c^\alpha(\mathbf{r})$ , között hoz létre egy statisztikus mechanikai szempontból jól meghatározott kapcsolatot. A két mennyiség között szükség van egy lezárásra (még egy összefüggésre), amit a transzport szolgáltat. Ezt kétféleképpen vehetjük figyelembe. Az egyszerűbb esetben csatolhatjuk az LEMC módszert valamilyen transzportegyenlethez, ami a mi esetünkben a Nernst-Planck (NP) egyenlet:

$$\mathbf{j}^\alpha(\mathbf{r}) = -\frac{1}{kT}D^\alpha(\mathbf{r})c^\alpha(\mathbf{r})\nabla\mu^\alpha(\mathbf{r}),$$

ahol  $\mathbf{j}^\alpha(\mathbf{r})$  a fluxus- és  $D^\alpha(\mathbf{r})$  a diffúziós együttható profil. Az elektrokémiai potenciál gradiense szolgáltatja a diffúzió hajtóerejét. Az önkonzisztens megoldásnak ki kell elégíteni a kontinuitási egyenletet,  $\nabla \cdot \mathbf{j}^\alpha(\mathbf{r}) = 0$ , azaz az anyagmegmaradás törvényét. Ehhez egy iterációs eljárás alkalmazásával jutunk el. Az így előálló eljárást NP+LEMC módszernek nevezzük. A módszer gyors és hatékony; eddig kalciumcsatornák [4], egyenirányító ioncsatornák [5], és membrántarnszport [8] vizsgálatára alkalmaztuk. A diffúziós együtthatót kísérletekhez vagy dinamikus szimulációs eredményekhez való illesztésből nyerjük.

A másik esetben a transzportot valamilyen közvetlen dinamikai szimulációval számolhatjuk, ami lehet MD, LD, vagy DMC. A DMC módszer különösen alkalmasnak bizonyult az LEMC-vel való csatolásra (DMC+LEMC módszer), mivel a DMC módszer MC lépéseit jól össze lehetett hangolni az LEMC módszer MC lépéseivel [8]. A DMC által szolgáltatott fluxusnak itt is ki kell elégítenie a kontinuitási egyenletet, ami itt is egy iterációs eljárást feltételez. Megmutattuk, hogy a DMC+LEMC módszer hatékonyabb, mint ha csak a két kontroll-cella között alkalmazzuk a DMC szimulációt (DMC+DCV). Ennek a hatékonyabb mintavételezés a magyarázata: a DMC+LEMC módszerrel a fázistér olyan részeihez is gyorsan eljutunk (mivel az LEMC lépéssel „odaugratjuk” az iont), ahova a kontroll-cellák esetében csak lassan, mivel ekkor ki kell várni, amíg az ion a trajektória mentén „odavánszorog”. Az LEMC lépésekkel tehát a trajektóriák különböző szegmensei között „ugrálnak”. A LD szimulációs módszernek az LEMC-hez való csatolása folyamatban van. A kontroll-cellákhoz csatolt LD módszer már rendelkezésre áll [1].

### 3. Konkrét rendszerekre vonatkozó eredmények

#### 3.1. Tömbfázisú elektrolitok

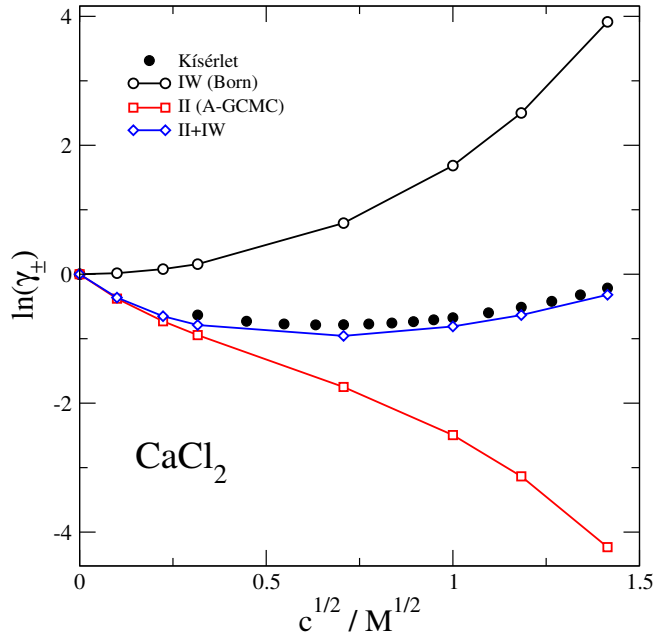
A tömbfázisú elektrolitok lényeges részét képezik az általunk vizsgált rendszereknek, mivel az inhomogén rendszerek mindig egy tömbfázissal vannak egyensúlyban illetve a transzport is mindig két tömbfázis között folyik. Meg kell hát vizsgálnunk, hogy az általunk általában használt implicit oldószeres elektrolitmodell (az oldószer egy  $\epsilon$  dielektromos állandójú háttér

formájában vesszük figyelembe) megfelelően írja-e le a tömbfázist. Ehhez egy régóta ismert anomális jelenséget, az elektrolitok aktivitási együtthatójának (többlet kémiai potenciáljának) nem-monoton koncentrációfüggését vettük górcső alá.

A hagyományos magyarázat szerint az anomális jelenség oka két ellentétes hatás versengése: az ionok közötti Coulomb kölcsönhatásból adódó vonzás és merevgömbi kizárásból adódó taszítás versenyt feltételezték. Igen ám, de ez csak akkor adott a kísérletekkel egyező koncentrációfüggést, ha az ionoknak irreálisan nagy átmérőt adtak. Ezt azzal a húszrúgással oldották meg, hogy kijelentették, hogy ez egy szolvatált ion, ami magával cipeli a hidrátburkot, ezáltal nagyobbak látszik. Ezzel a szolvatáció problémáját is megoldottnak vélték.

Ezzel szemben mi a következő modellt javasoltuk [17, 21]. Használjunk egy koncentrációfüggő dielektromos állandót. Ez kísérleti tény: az oldat dielektromos állandója csökken a koncentrációval a dielektromos telítésnek köszönhetően. Ezáltal a végtelenül híg oldathoz képest az ionokat egy kisebb dielektromos állandójú közegbe kell vinni, amikor nő a koncentráció, ami egy szabadenergia-gátnak felel meg. A többlet kémiai potenciálban ez a pozitív IW tag (ion-víz), amit a Born-egyenlettel számoltunk. A dielektromos állandó csökkenésével az ionok közötti vonzó kölcsönhatás egyre erősebb lesz. Ez az II (ion-ion) tag, amit az Adaptív GCMC szimulációval számítottunk [25]. Ennek a kettőnek a versengése hozza létre az anomális viselkedést.

A modell úgy adott kvalitatíve jó eredményeket (ld. az ábra), hogy számolásaink során egy árva illeszhető paraméter nem sok, annyit se alkalmaztunk (Pauling ionsugarakat, valamint kísérleti dielektromos állandót és hidratációs szabadentalpiákat használtunk). Ezt az eredményt én személy szerint (Boda D.) az egyik legfontosabbnak tartom, ami lassan talán eléri az áttörést a véleményünk szerint hibás „szolvatált” ionsugarat és állandó (koncentráció-független) dielektromos állandót tartalmazó modellekkel szemben. Az elméletet bemutató 2010-es cikkünk [21] már 18 független hivatkozást kapott.



### 3.2. Ioncsatornák

A biológiai ioncsatornákat azért tanulmányozzák sokan, mert az evolúció olyan szűk pórusokat alkotott, amelyek az ionok szelektív transzportját a sejtmembránon keresztül lehetővé teszik. Ilyen szűk pórusokat mesterségesen előállítani nagyon nehéz, habár a nanotechnológia egyre közelebb kerül a megoldáshoz. A megoldást sokszor a biológiai ioncsatornák által szolgáltatott információk inspirálták, ezért is fontos az ioncsatornákon keresztül folyó szelektív iontranszport mechanizmusának molekuláris szintű megértése.

A mi érdeklődésünk középpontjában hagyományosan a kalcium- és nátriumcsatornák állnak. Ezekre a csatornákra vonatkozóan pontos háromdimenziós szerkezettel nem rendelkezünk, ezért e – élettani szempontból rendkívül fontos – ioncsatornákra egy redukált modellt alkottunk. Ebben a modellben a pórus az ún. szelektív szűrőt tartalmazza, amely a csatornán belüli legszűkebb térrész, ahol a csatorna diszkriminál a különböző ionok között. Pontmutációs kísérletekből tudjuk, hogy kalciumcsatornák esetében ez a szűrő 4 glutaminsavat (EEEE, összesen  $-4e$  töltést) tartalmaz. A nátriumcsatornák esetében a szűrőt határoló aminosavak DEKA szekvenciát alkotnak (egy aszparaginsav ( $-1e$ , D), egy glutaminsav ( $-1e$ , E), egy lizin ( $+1e$ , K) és egy alanin (semleges, A)). Ezek összesen  $-1e$  töltést biztosítanak a szűrőben. Ezek azok a minimális szerkezeti információk, amelyeket felhasználunk modelljeink megalkotásakor: ezeknek az aminosavaknak a végcsoportjait modelleztük mobilis szerkezeti ionokkal.

Ezen ioncsatornák szelektivitásáról kétféle értelemben beszélhetünk. Megvizsgálhatjuk, hogy a kétféle ion közül melyik kötődik meg nagyobb valószínűséggel a szelektív szűrőben („selective binding”). Ez alapvetően egy egyensúlyi, energetikai alapokon nyugvó, adszorpciós jelenség, ami a GCMC módszerrel jól vizsgálható. Mi ezt meg is tettük az L-típusú kalciumcsatorna esetében, ahol az előző OTKA pályázat során megkezdett kutatásokat folytattuk tovább és a fenn vázolt modell esetében tovább vizsgáltunk. Kutatási filozófiánk alapja, hogy egyszerű modellekkel kezdünk, amiket aztán fokozatosan „bonyolítunk”, teszünk egyre részletesebbé.

Jelen esetben megvizsgáltuk, hogy milyen hatása van annak, ha a csatorna alakját változtatjuk [29] vagy ha korlátozzuk az aminosav végcsoportok mozgékonyosságát [19]. Rávilágítottunk, hogy a különböző töltésű és nagyságú ionok közötti szelektivitásért melyik energetikai tag (merevgömb, ion-ion, ion-dielektrikum, stb.) felelős [18]. Ha trivalens iont adunk a tömbfázishoz, az blokkolja mind a monovalens, mind a divalens ionok áramát. A jelenséget kvalitatíve jól reprodukálta a modellünk [22].

Talán a legérdekesebb vizsgálatunk az, amikor változtatjuk a csatornában a dielektromos állandót. Ezt a már említett módszertani fejlesztésünk tette lehetővé [14]. Eredményeink azt mutatják, hogy a szelektív megkötődés nem nagyon függ a csatorna dielektromos állandójától. A magyarázat az, hogy a divalens illetve kisebb iont sújtó solvatációs szabadenergia hátrányt az ionok közötti erősebb vonzás (a csatornán belül) ellensúlyozza [7]. Ez a tanulmány is rávilágít annak fontosságára, hogy a solvatációt a dielektromos állandó változtatásával vegyük

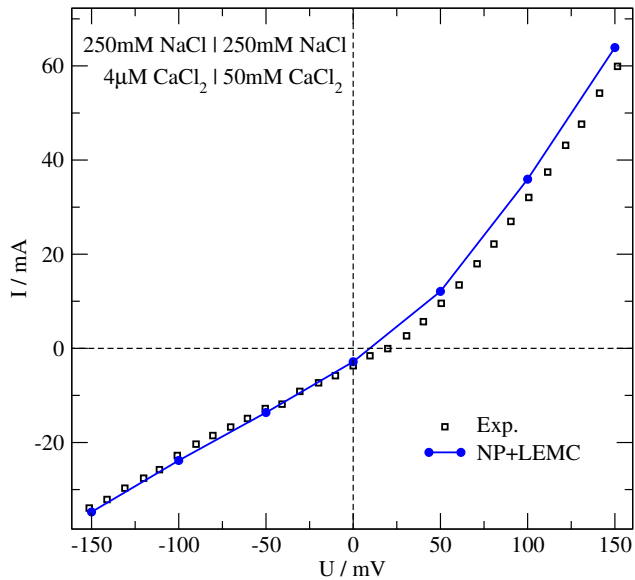
figyelembe (merthogy arra találták ki) és ne egy ködös „szolvatált” ionsugárral [17,21].

A szelektivitás másik értelmezése dinamikai jellegű: melyik iont engedi át nagyobb mennyiségben az ioncsatorna, azaz a különböző ionok által hordozott fluxusok arányával jellemezhető. Ezt kétféle módszerrel tanulmányoztuk. DMC szimulációkkal mind a kalcium-, mind a nátriumcsatornákat megvizsgáltuk [11,23]. A kalciumcsatornára vonatkozó szimulációink rámutattak annak fontosságára, hogy a kétféle szelektivitást világosan megkülönböztessük egymástól. A kalciumcsatorna pl. nagyobb valószínűséggel (erősebben) köti a  $\text{Ca}^{2+}$ -ot, mint a  $\text{Na}^+$ -ot, de épp emiatt a  $\text{Ca}^{2+}$  ionok mozgékonyasága kisebb is az erősebb Coulomb vonzásnak köszönhetően [23]. A nátriumcsatorna esetében a nagy és pozitívan töltött lizin fontosságára mutattunk rá, és a kísérletekkel egyező dinamikai szelektivitási viselkedést kaptunk [11].

A DMC szimulációs módszer arra is alkalmasnak bizonyult, hogy a szakirodalomban tudomásunk szerint először, csatolt transzportot szimuláljunk [3]. Ez akkor lép fel, ha a pórus szűk és egyszerre több ion tartózkodik benne. Ekkor egymás mozgását akadályozzák, azaz valamilyen nagy mennyiségben jelen lévő species diffúziója magával sodorhatja egy kisebb mennyiségben jelen lévő species részecskéit mégpedig az utóbbi elektrokémiai gradiensevel szemben. Megmutattuk, hogy az elterjedt vélekedéssel ellentétben nem szükséges, hogy a szűk pórus hosszú legyen (nem szükséges „single filing”); elegendő, ha az ionok valahol torlódnak és impulzuscsere folytán mozgásuk csatolódik egymással. Ekkor a transzport természetesen már nem diffúzió.

Ha azonban a transzport diffúzió, alkalmazhatjuk az általunk kifejlesztett NP+LEMC módszert [10]. Ezt a módszert alkalmaztuk egy modell-kalciumcsatorna vizsgálatára [4]. Időközben kifejlesztettük a Ryanodine Receptor kalciumcsatorna (ez egy fontos csatorna, ami az izomsejtekben a  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadításáért felelős és rengeteg kísérleti adat áll rendelkezésre) egy modelljét, aminek alkalmazásával a kísérletekkel jól egyező eredményeket kaptunk. Publikáció erről még nem jelent meg, de egy konferenciára már bejelentkeztünk az anyaggal. Egy nem szimmetrikus áram-feszültség görbe a jobb oldali ábrán látható.

Az ioncsatornákra vonatkozó vizsgálataink egy érdekes részét képezik azok, ahol a mesterséges nanopórusokkal való kapcsolódási pontokat kutatjuk. A nanopórusok egy fontos tulajdonsága a rektifikáció (egyenirányítás). Nagyon sok ioncsatorna is egyenirányító. Miedema



és mtsai kísérleteiből<sup>4</sup> tudjuk, hogy a jól ismert OmpF porin egy mutánsa is egyenirányító. Ez a mutáns egy p-n töltéselrendezést tartalmaz a csatornában, és így egy p-n diódként viselkedik. Mivel erre a csatornára rendelkezésre áll kristályszerkezet, megvizsgáltuk MD szimuláció segítségével egy teljes atomi modell alapján. Rektifikációt érdekes módon nem találtunk. Megvizsgáltuk a jelenséget egy redukált modell alapján is az NP+LEMC módszerrel és megtaláltuk az egyenirányítást. Mindez rávilágít az atomi modellek hátrányaira, a vizsgálatokat mindazonáltal tovább folytatjuk. Eredményeinket konferencián már bemutattuk [5], a publikáció készül.

### 3.3. Elektromos kettősrétegek

Az elektromos kettősrétegek már régóta jelen lévő kutatási területünk és mint az idők során kiderült, nem véletlenül. A kettősrétegek mindenhol ott vannak, ahol töltésszétválás van, a sejtmembrán mellett, az ioncsatornák bejáratánál, a nanopórusok falánál, stb. Az ioncsatornák bejárata és a tömbfázis találkozásánál lévő térrész („access region”) legalább olyan fontos a csatorna teljes vezetőképességének szempontjából, mint maga a csatorna.

Fontos tehát tovább folytatni a kettősréteg szerkezetének tanulmányozását. A projekt során megvizsgáltuk olyan kettősrétegek szerkezetét, ahol az elektród dielektromos állandója különbözik az oldattól [13, 15]. Ezek közül is különösen érdekes az, amikor egy vízmolekulából álló belső réteget feltételezünk az elektród mellett, aminek a dielektromos állandója kisebb, mint az oldaté és az elektródé [15]. Erre a rendszerre kutatásainkat tovább folytatjuk.

Pórusaink és ioncsatornáink egy speciális esetét képezik a pórusos anyagoknak, ahol az anyagban mesterségesen pórusokat alakítanak ki, vagy eleve ott vannak (pl. zeolitok). Ezek sokszor töltés tárolására szolgálnak, mint pl. az elektrokémiai kettősréteg kondenzátorok esetében. Az ilyen rendszerek egy egyszerű modelljét vizsgáltuk egy résrendszer formájában, ahol párhuzamos membránok között kialakuló rések („slits”) közé adszorbeálódnak az ionok. Megvizsgáltuk ennek a rendszernek az elektromos tulajdonságait [9] GCMC szimulációs módszerrel.

### 3.4. Pórusos anyagásványok

Mikropórusos zeolitok szorpciós és transzporttulajdonságainak vizsgálata azért is érdekes volt számunkra, mert ezek az anyagok a tanulmányozott ioncsatornák jellemző mérettartományának megfelelő csatornákkal rendelkeznek. A NaA zeolitra kvantumkémiai megalapozású realiztikus potenciálmodellt dolgoztunk ki, és víz-alkohol elegyek molekuláinak szelektív megkötésére végeztünk molekuláris szimulációs számításokat [28]. Ezután a zeolitmodell további finomításával egyszerű, Fischer-Tropsch-szintézisgázhoz hasonló gázelegyek víztelenítésére szolgáló zeolitadszorpciós eljárásra vonatkozóan végeztünk sikeres molekuláris szimulációs

---

<sup>4</sup>Miedema et al., Nano Letters, 7, 2886, 2007.



predikciókat [12]. Kutatásaink jelenleg az ilyen típusú zeolitokból készült membránok permeációs tulajdonságainak molekuláris szintű szimulációira irányulnak.

Molekuláris szimulációkkal tanulmányoztuk<sup>5</sup> a kaolinit duzzadási képességét beépülő vendégmolekulák hatására [27]. A kaolinit olyan rétegszilikát, amelynek kettős, oktaédes/tetraédes rétegei közötti bázislap-távolság szintén a vizsgált csatornák átmérőjének nagyságrendjébe esik. Kis poláris molekulák interkalációja esetén szimulációkkal rámutattunk arra a lehetőségre, hogy az interkalálószer molekuláiból két réteg is kialakulhat, illetve a megduzzadt kaolinit esetenként kétféle stabil rétegtávolsággal is rendelkezhet. Ez gyakorlati szempontból különösen a kálium-acetát kaolinitba való interkalációja során lehet érdekes [26], mivel ezzel az anyaggal a kísérletekben már egy lépésben is viszonylag nagy rétegtávolság érhető el. A kialakuló rétegek szerkezetekre vonatkozóan a rendelkezésre álló kísérleti eredményeken túlmutató következtetéseket is le tudunk vonni, miközben rámutattunk a kísérleti adatok néhány ellentmondásos értelmezésére. A kálium-acetáttal és vízzel együttesen kialakított interkalátumok összetételére és szerkezetére újabb, részletesebb potenciálmodellel és jóval nagyobb szimulációs rendszerrel végrehajtott számításaink a nedves levegőn végzett interkalációs kísérletekben kapott eredményekkel összhangba hozhatóan szolgáltatott új eredményeket [2]. E munkáknak számunkra egyik legfontosabb tapasztalata az volt, hogy az atomi felbontású szakirodalmi potenciálmodellek megfelelő megválasztásával geometriailag korlátozott rendszerekben is tudunk kísérleti adatokkal kvantitatíve jól egyező eredményekre vezető szimulációkat végezni.

## 4. Záró megjegyzések

A kutatás során 25 cikket publikáltunk nemzetközi folyóiratokban amelyeknek teljes impakt faktora 76.5. Ezekre a mai napig 90 független hivatkozást kaptunk. Szeretnénk köszönetet mondani a projektben dolgozó kollégáknak (Kristóf Tamás, Valiskó Mónika, Malasics Attila, Makó Éva, Lendvay György), hallgatóknak (Ható Zoltán, Kovács Róbert, Rutkai Gábor, Csányi Éva, Vincze Julianna, Nagy Tímea), és külföldi partnereinknek (Dirk Gillespie, Doug Henderson, Bob Eisenberg, Wolfgang Nonner, Claudio Berti, Janhavi Giri, Jim Fonseca). Végezetül szeretnénk megköszönni az OTKA támogatását.

## A pályázat támogatásával készült publikációk jegyzéke

- [1] C. Berti, S. Furini, D. Gillespie, D. Boda, R. S. Eisenberg, E. Sangiorgi, and C. Fiegna. A 3-D Brownian dynamics simulator for the study of ion permeation through membrane pores. *J. Chem. Theor. Comp.*, submitted, 2014. IF: 5.215.
- [2] Z. Ható, É. Makó, and T. Kristóf. Water-mediated potassium acetate intercalation in kaolinite as revealed by molecular simulation. *J. Mol. Model.*, in press, 2014. IF: 1.871.

---

<sup>5</sup>Rutkai et al. *J. Colloid & Interface Sci.* 334, 65, 2009.

- [3] D. Boda, É. Csányi, D. Gillespie, and T. Kristóf. Dynamic Monte Carlo simulation of coupled transport through a narrow multiply-occupied pore. *J. Phys. Chem. C*, 118(1):700–707, 2014. IF: 4.814.
- [4] D. Boda, R. Kovács, D. Gillespie, and T. Kristóf. Selective transport through a model calcium channel studied by Local Equilibrium Monte Carlo simulations coupled to the Nernst-Planck equation. *J. Mol. Liq.*, 189:100, 2014. IF: 1.580, Citations: 1.
- [5] Z. Ható, D. Gillespie, T. Kristóf, and D. Boda. Computer simulation of a rectifying ion channel. In M. Pilotelli and G. P. Beretta, editors, *Proceedings of the 12th Joint European Thermodynamics Conference, JETC*, Brescia, Italy, June 2013.
- [6] Z. Ható, É. Makó, and T. Kristóf. Molecular simulation study of kaolinite intercalation. In M. Pilotelli and G. P. Beretta, editors, *Proceedings of the 12th Joint European Thermodynamics Conference, JETC*, Brescia, Italy, June 2013.
- [7] D. Boda, D. Henderson, and D. Gillespie. The role of solvation in the binding selectivity of the L-type calcium channel. *J. Chem. Phys.*, 139(5):055103, 2013. IF: 3.333.
- [8] Z. Ható, D. Boda, and T. Kristóf. Simulation of steady-state diffusion: Driving force ensured by Dual Control Volumes or Local Equilibrium Monte Carlo. *J. Chem. Phys.*, 137(5):054109, 2012. IF: 3.333.
- [9] R. Kovács, M. Valiskó, and D. Boda. Monte Carlo simulation of the electrical properties of electrolytes adsorbed in charged slit-systems. *Cond. Matt. Phys.*, 15(2):23803, 2012. IF: 0.800.
- [10] D. Boda and D. Gillespie. Steady state electrodiffusion from the Nernst-Planck equation coupled to Local Equilibrium Monte Carlo simulations. *J. Chem. Theor. Comput.*, 8(3):824–829, 2012. IF: 5.215.
- [11] É. Csányi, D. Boda, D. Gillespie, and T. Kristóf. Current and selectivity in a model sodium channel under physiological conditions: Dynamic Monte Carlo simulations. *Biochim. et Biophys. Acta - Biomembranes*, 1818(3):592–600, 2012. IF: 3.990.
- [12] É. Csányi, Z. Ható, and T. Kristóf. Molecular simulation of water removal from simple gases with zeolite NaA. *J. Mol. Model.*, 18:2349–2356, 2012. IF: 1.871.
- [13] T. Nagy, D. Henderson, and D. Boda. Simulation of an electrical double layer model with a low dielectric layer between the electrode and the electrolyte. *J. Phys. Chem. B*, 115(39):11409–11419, 2011. IF: 3.696.
- [14] D. Boda, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Gillespie. A method for treating the passage of a charged hard sphere ion as it passes through a sharp dielectric boundary. *J. Chem. Phys.*, 135(6):064105, 2011. IF: 3.333.
- [15] T. Nagy, M. Valiskó, D. Henderson, and D. Boda. The behavior of 2:1 and 3:1 electrolytes at polarizable interfaces. *J. Chem. Eng. Data*, 56(4):1316–1322, 2011. IF: 1.693.
- [16] D. Henderson and D. Boda. Mean spherical approximation for the Yukawa fluid radial distribution function. *Mol. Phys.*, 109(7–10):1009–1013, 2011. IF: 1.819.

- [17] J. Vincze, M. Valiskó, and D. Boda. Response to „Comment on ‘The nonmonotonic concentration dependence of the mean activity coefficient of electrolytes is a result of a balance between solvation and ion-ion correlations’ [J. Chem. Phys. 134, 157101 (2011)]”. *J. Chem. Phys.*, 134(15):157102, 2011. IF: 3.333.
- [18] D. Boda, J. Giri, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Gillespie. Analyzing the components of the free energy landscape in a calcium selective ion channel by Widom’s particle insertion method. *J. Chem. Phys.*, 134(5):055102, 2011. IF: 3.333.
- [19] J. Giri, J. Fonseca, D. Boda, D. Henderson, and B. Eisenberg. Self-organized models of selectivity in calcium channels. *Phys. Biol.*, 8(2):026004, 2011. IF: 2.595.
- [20] É. Csányi and T. Kristóf. Molecular simulation of water removal from simple gases with zeolite NaA, 2011. poster presented at 16th International Symposium on Intercalation Compounds, Sec, Czech Republic, May 22-26.
- [21] J. Vincze, M. Valiskó, and D. Boda. The nonmonotonic concentration dependence of the mean activity coefficient of electrolytes is a result of a balance between solvation and ion-ion correlations. *J. Chem. Phys.*, 133(15):154507, 2010. IF: 2.920.
- [22] M. Malasics, D. Boda, M. Valiskó, D. Henderson, and D. Gillespie. Simulations of calcium channel block by trivalent ions:  $Gd^{3+}$  competes with permeant ions for the selectivity filter. *Biochim. et Biophys. Acta - Biomembranes*, 1798(11):2013–2021, 2010. IF: 4.647.
- [23] G. Rutkai, D. Boda, and T. Kristóf. Relating binding affinity to dynamical selectivity from dynamic Monte Carlo simulations of a model calcium channel. *J. Phys. Chem. Lett.*, 1(14):2179–2184, 2010. IF: 1.592.
- [24] G. Rutkai and T. Kristóf. Dynamic Monte Carlo simulation in mixtures. *J. Chem. Phys.*, 132(10):124101, 2010.
- [25] A. Malasics and D. Boda. An efficient iterative grand canonical Monte Carlo algorithm to determine individual ionic chemical potentials in electrolytes. *J. Chem. Phys.*, 132(24):244103, 2010. IF: 2.920.
- [26] É. Makó, G. Rutkai, and T. Kristóf. Simulation-assisted evidence for the existence of two stable kaolinite/potassium acetate intercalate complexes. *J. Coll. Interf. Sci.*, 349:442–445, 2010. IF: 3.066.
- [27] G. Rutkai, É. Makó, and T. Kristóf. Intercalation of urea in kaolinite: a comparison between simulation and experiment, 2009. poster presented at EMLG/JMLG Annual Meeting „Intermolecular Interactions and Liquid Structure”. Salzburg, Austria, September 6–10.
- [28] É. Csányi, T. Kristóf, and Gy. Lendvay. Potential model development using quantum chemical information for molecular simulation of adsorption equilibria of water-methanol (ethanol) mixtures in Zeolite NaA-4. *J. Phys. Chem. C*, 113:12225–12235, 2009. IF: 4.224.
- [29] A. Malasics, D. Gillespie, W. Nonner, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Boda. Protein structure and ionic selectivity in calcium channels: Selectivity filter size, not shape, matters. *Biochim. et Biophys. Acta - Biomembranes*, 1788(12):2471–2480, 2009. IF: 3.998.